

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

Efficacia degli interventi sanitari: *efficacy* o *effectiveness*?

Il ruolo dei trial pragmatici nei contesti assistenziali reali

All'apice della gerarchia delle evidenze scientifiche l'EBM pone i trial controllati randomizzati (RCT), in grado di minimizzare i *bias* rispetto ad altri disegni di studio (elevata validità interna). Al tempo stesso una delle principali criticità dell'EBM è la limitata applicabilità dei risultati dei trial, spesso condotti in popolazioni estremamente selezionate e in condizioni assistenziali ideali (limitata validità esterna).

Validità interna

- E' condizionata dal rigore metodologico nella pianificazione, conduzione e analisi dei risultati, al fine di minimizzare i *bias* con adeguati strumenti metodologici: randomizzazione, cecità, completezza del follow-up, *intention-to-treat analysis*, etc.
- Condiziona l'*efficacy* degli interventi sanitari.
- Sinonimi: qualità metodologica.

Validità esterna

- E' il grado con cui i risultati di un trial possono essere applicati in popolazioni e contesti assistenziali diversi da quelli dello studio.
- Condiziona l'*effectiveness* degli interventi sanitari.
- Sinonimi: generalizzabilità, applicabilità clinica.

Nonostante la veridicità di entrambe le affermazioni, è indiscutibile che l'equivoco viene alimentato da un inesistente rapporto causa-effetto tra uno strumento metodologico (la randomizzazione) e la limitata generalizzabilità dei trial.

L'obiettivo della randomizzazione è distribuire omogeneamente tutti i fattori prognostici tra due gruppi di pazienti: di conseguenza, se il trial è condotto e analizzato correttamente, l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi sarà attribuita all'efficacia del trattamento. La validità esterna di un trial è, invece, condizionata da altri fattori:

- caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione arruolata, definite attraverso i criteri di inclusione e di esclusione;
- setting assistenziale in cui viene condotto il trial: aspetti strutturali-organizzativi, tecnologie, *competence* professionale;
- descrizione accurata e completa delle procedure operative necessarie per erogare gli interventi sanitari.

Big Pharma, principale committente e sponsor della ricerca clinica, ha l'obiettivo prioritario di dimostrare l'*efficacy* dei trattamenti al fine di ottenere le registrazioni presso le autorità regolatorie e immettere sul mercato nuovi farmaci. Pertanto, l'industria disegna prevalentemente ***explanatory trial***, condotti su popolazioni estremamente selezionate e omogenee con esclusione dei pazienti "complessi" (comorbidità, polifarmacia, anziani, donne); spesso l'intervento in studio è confrontato con il placebo, con un farmaco meno efficace o utilizzato a dosaggi inferiori; sono previsti periodi di *wash-out* e/o di *run-in*; infine, le competenze e le motivazioni dei professionisti e gli standard organizzativo-assistenziali, sono ideali rispetto alla realtà.

Poiché l'efficacia reale (*effectiveness*) degli interventi sanitari viene influenzata da numerosi fattori – grado di accuratezza diagnostica, aderenza dei clinici ai risultati del RCT, compliance dei pazienti, diffusione delle tecnologie, equità d'accesso ai servizi sanitari – gli *explanatory trial* non costituiscono prove di *effectiveness* sufficienti. Per dimostrare l'efficacia "nel mondo reale", si fa spesso riferimento agli studi osservazionali che, rispetto ai trial, occupano un livello inferiore nella gerarchia delle evidenze: infatti, se a volte riportano risultati analoghi a quelli dei RCT, è ampiamente documentato che gli studi osservazionali tendono a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

I ***pragmatic trial*** hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia reale (*effectiveness*) di un intervento sanitario di provata *efficacy*. In questi studi i pazienti vengono sempre randomizzati per prevenire il *bias* di assegnazione, ma i criteri di selezione sono molto ampi, al fine di arruolare un campione simile alla popolazione reale; i pazienti vengono inclusi nello studio in base ai sintomi, piuttosto che dopo aver ottenuto la certezza diagnostica con strumenti molto accurati; i regimi terapeutici sono flessibili e prevedono che il paziente possa rifiutare il trattamento proposto; infine, le condizioni assistenziali e il training dei professionisti sono simili a quelli reali.

In pratica, è impossibile classificare i trial in due categorie mutuamente esclusive, perché nello stesso studio convivono generalmente "attitudini" *explanatory* e *pragmatic*, come descritto nel lontano 1967 da Schwartz e Lellouch.

	Explanatory trial	Pragmatic trial
Quesito	L'intervento è efficace (<i>efficacy</i>) in condizioni sperimentali ideali?	L'intervento è efficace (<i>effectiveness</i>) nel contesto assistenziale reale?
Popolazione	Omogenea	Eterogenea
Pazienti	Altamente selezionati e motivati Esclusione dei pazienti complessi	Tutti Criteri di esclusione limitati
Intervento	Standardizzato	Variabile e flessibile
Outcome	Surrogato o clinicamente rilevante	Clinicamente rilevante
Setting	Standard organizzativo-assistenziali ideali	Assistenziale reale
Professionisti	Training ed esperienza elevati	Tutti

Pertanto, nel giudicare l'applicabilità clinica di un trial è necessario verificare quanto la sua attitudine *explanatory* – talora esasperata – ne comprometta la validità esterna, rendendo artificiosi e inapplicabili i risultati in un contesto assistenziale reale.

Anche se i trial pragmatici costituiscono ancora “merce rara” nel panorama della ricerca, negli ultimi anni il loro trend è in graduale ascesa, soprattutto nell'assistenza primaria che ne rappresenta il setting naturale. Ovviamente, considerato lo scarso interesse dell'industria, la loro pianificazione è strettamente legata allo sviluppo della ricerca indipendente che tra i suoi obiettivi ha quello di dimostrare l'efficacia degli interventi sanitari “nel mondo reale”.

In questa direzione, ormai da tre anni, va il programma per la ricerca indipendente sui farmaci dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Infatti, nel bando AIFA 2008, l'obiettivo dell'Area A è proprio quello di finanziare sperimentazioni cliniche che possano fornire prove di *effectiveness*: “Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN. Questa area si riferisce strettamente a studi randomizzati e controllati di fase 3 o 4. Gli studi devono [...] esaminare il profilo beneficio-rischio comparativo di singoli farmaci o di strategie farmacologiche. I confronti possono comprendere oltre all'utilizzo di farmaci anche interventi non farmacologici. Particolare attenzione sarà rivolta agli studi che coinvolgono pazienti complessi e/o fragili (bambini, donne, anziani)”.

Infine, la recente pubblicazione di una *extension* del CONSORT statement dedicata ai trial pragmatici, costituisce uno stimolo ulteriore per diffondere questa variante di trial, ancora poco diffusa perché “rischia” di fornire prove ad un sospetto che negli ultimi anni è ormai divenuto legittimo: molti interventi sanitari efficaci in condizioni ideali, non hanno alcun impatto sull'assistenza sanitaria reale! In altre (più esplicite) parole: attenzione alle false innovazioni diagnostico-terapeutiche il cui unico obiettivo è quello di sostenere il mercato della salute.

KEY POINTS

- **L'efficacia degli interventi sanitari può essere intesa come *efficacy* (in condizioni sperimentali ideali) o *effectiveness* (in setting assistenziali reali)**
- **Nello stesso trial coesistono caratteristiche *explanatory* e *pragmatic*, per cui è più opportuno identificarne la prevalente attitudine, piuttosto che dicotomizzarli**
- **I trial con prevalente attitudine *explanatory* forniscono prove di *efficacy***
- **I trial con prevalente attitudine *pragmatic* forniscono prove di *effectiveness***
- **La pubblicazione dei trial pragmatici è legata allo sviluppo della ricerca indipendente**

Per saperne di più

- Practihc (Pragmatic Randomized Controlled Trials in HealthCare). Disponibile a: www.practihc.org
- Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;377:1223-6.
- Glasgow RE, Magid DJ, Beck A, et al. Practical clinical trials for translating research to practice: design and measurement recommendations. *Med Care* 2005;43:551-7.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290:1624-1632.
- Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:28.
- Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999;319:652-3.
- Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316:285.
- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.